

001152010

WPI Acc No: 1974-25761V/197414

Benzimidazole derivs prepns - with hypotensive and central depressant action

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 49005967	A	19740119			197414	B

Priority Applications (No Type Date): JP 7251392 A 19720523

Abstract (Basic): JP 49005967 A

Benzimidazoles (I). (X = H, halo, lower alkyl, lower alkoxy, NO₂; R = H, lower alkyl, hydroxy-, haloalkyl; R₁ = H, lower alkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl with or without nuclear substituents selected from halo, lower alkyl, alkoxy, alkoxy-carbonyl, alkylthio, polyhaloalkyl, or NO₂) are prepnd. from 1-unsubst. benzimidazoles and maleamic acids HO₂CCH₂-CHCONHR₁. In an example, 5.9 g genzimidazole and 5.8 g maleamic acid in DMF was heated at 110-20 degrees for 15 hr., evapd., and stirred with polyphosphoric acid at 110-20 degrees for 2 hr. to give 3.9 g. I

Derwent Class. B02

(9)

⑬ 日本国特許庁

公開特許公報

特許願 (2) (登記号ナシ)

昭和47年5月23日

特許庁長官 井土 義久 執

1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体の製造法

2. 発明者

ナオミ・レーナード・ペイジ
住所 大阪府中津市大学島田字前堂455-2
氏名 長谷川 元 (ほか1名)

3. 特許出願人

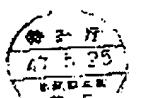
大阪市東区平野町8丁目8番地
名前 古賀製薬株式会社
(673)
代表者 不破 駿

4. 代理人

大阪市東区平野町8丁目8番地
住所 古賀製薬株式会社
氏名 木原士(6620)高宮城 勝

5. 添付書類の目録

(1) 明細書 1通
(2) 請求状 1通
(3) 特許実用登録証



47-51792

⑪特開昭 49-5967

⑬公開日 昭49.(1974) 1. 10

⑭特願昭 47-51792

⑮出願日 昭47.(1972) 5. 23

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号

⑯日本分類

6055 44

16 E363
6224 44

30 B4

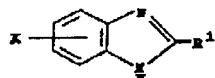
明細書

1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体の製造法

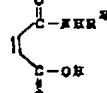
2. 特許請求の範囲

一般式



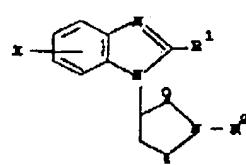
〔式中のXは水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ基を、X¹は水素、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級ハロアルキル基を示す。〕

で表わされる化合物と一般式



〔式中のR²は水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、シクロアルキル基を示す。〕

で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする一般式

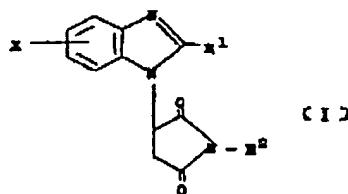


〔式中のX、X¹、X²は前記のものと同様である。〕

で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩の製造法。

1. 発明の詳細本説明

本発明は一般式



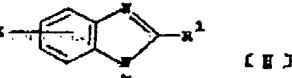
〔式中のXは水素、低級アルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、エチエーテル、ヒドロキシブチル等）、低級アルコキシ（メトキシ、エトキシ）、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基を、X¹は水素、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル（ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル等）、低級ハロアルキル（クロルメチル、3-クロルエチル等）を、X²は水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキ

特開昭49-5967 (2)

ル（2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル等）、シクロアルキル（シクロヘキシル、3,3,3-トリメチルシクロヘキシル、シクロドデシル等）、シクロアルキル低級アルキル（シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル等）、液化ハロゲン（フッ素、塩素、臭素等）、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、低級アルキルチオ（メチルチオ、エチルチオ等）、ポリハロ低級アルキル（トリフルオロメチル等）、ニトロ基等が置換した、または低置換のアリール（フェニル、カーフチル等）、アラルキル（ベンジル、フェニル等）を示す。〕

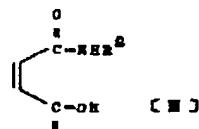
て用いられるベンズイミダゾール誘導体またはその他の製造法に属するものである。

本発明によれば一般式〔I〕で表わされる化合物は一般式



〔式中のX、X¹は前記のものと同様である。〕

て表わされる化合物と一般式



〔式中のX²は前記のものと同様である。〕

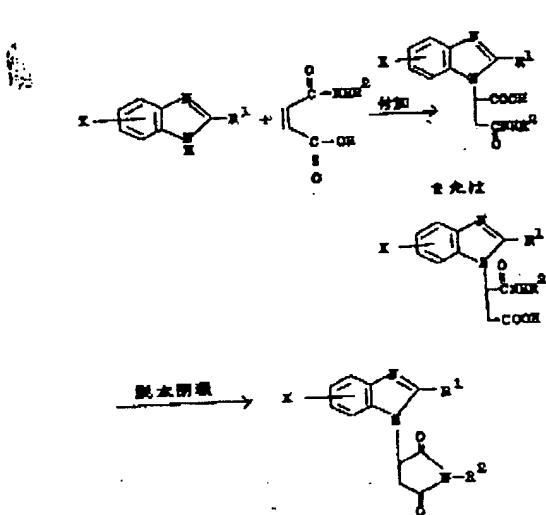
て表わされる化合物とを反応させることにより製造できる。

反応は不活性溶媒中（ジオキサン、アトロヒドロフラン、メタノール、エタノール、プロパン、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、

メチルブチルケトン、シクロヘキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、ベンゼン、キシレン、塩酸、硫酸ニチル等およびそれらの混合物等）、また必要に応じてトリトントリウムノトキサイド、油酸ソーダ、苛性アルカリ等の堅苦試薬または酸液、氯化第二錫等の酸触媒の存在下に70～200℃で数時間～数十分間行なわれるが、有利には溶媒の沸点付近で10～30時間行なうのがよい。さらに必要ならばポリリン酸、無水硫酸等の脱水剤を作用させることもある。

一般式〔I〕で表わされる本発明の化合物は次のフローレートに従つて製造される。

以下省略



第一段階の付加反応の結果、2種類の異性体が生成すると考えられるが、本発明においてはこの中間体を基盤する必要はない。第二段階の脱水閉環反応は、 X^2 が芳香族基でないときは多くの場合付加反応に就いてかなりの程度まで進行する。

特開昭49-5967 (3)
また X^2 が芳香族基の場合、あるいは芳香族基でなくても脱水閉環が充分に進行しない場合には、メリリン酸、酢酸等の脱水剤を用いることによって目的を達成することができる。脱水剤を用いるに際しては、必要に応じて酢酸ソーダ、酢酸カリウム等の促進剤を併用してもよい。反応終了後、得られた化合物は所望により、常法に従つて、無水塩、硫酸塩、シクロヘキサン、マレイン酸塩、ピクリン酸塩等の有機あるいは無機塩にすることができる。

かくして得られる本発明化合物は血压低下作用、中枢抑制作用等を有し、医薬として有用である。以下に実施例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

以下余白

実施例 1

ベンズイミダゾール 5.9 g、マレイン酸 1.9 g をジメチルホルムアミド 10.0 ml に加え、1.2 ~ 1.5 h で 110 ~ 120 °C で 1 時間反応させる。得られた粗液を減圧下で完全蒸発し、残渣物にメリリン酸 5.0 g を加えて、110 ~ 120 °C で 1 時間乾燥する。その後これを室温まで冷却し、冰水 3.0 ml 中に注ぎ、直ちに中和した後再びすると 5.0 g の無色結晶が得られる。これをイソアロビルアルコールから再結すれば融点 169 ~ 171 °C の 2-[(1-ベンズイミダゾリル)スクレンイミド] 9 g が無色結晶として得られる。

実施例 2

ベンズイミダゾール 1.71 g、 $\text{X} = 3, 3, 5$ -トリメチルシクロヘキシルマレイン酸 2.9 g をジオキサン 1.0 ml に加え、14 時間置流す

る。得られる褐色透明の溶液を室温まで冷却し、冰水 1.0 ml 中に注ぐと結晶物が生じる。この結晶物を 2.0 ml の酢酸エチルで 3 回抽出する。すべての酢酸エチル層を合わせて、1.0 ml の酢酸エチルで 3 回、ついで水 5.0 ml で 1 回洗浄し、芒硝にて乾燥後完全蒸発すると 2.12 g の褐色アメ状物が得られる。これを熱イソアロビルアルコール 5.0 ml に溶解し、水冷すれば融点 169 ~ 171 °C の $\text{X} = 3, 3, 5$ -トリメチルシクロヘキシル-2-[(1-ベンズイミダゾリル)スクレンイミド] 9.9 g が無色結晶として得られる。

実施例 3

ベンズイミダゾール 5.9 g、 $\text{X} = 3, 3, 5$ -トリメチルシクロヘキシルマレイン酸 1.20 g をジオキサン 1.0 ml に加え、14 時間置流す。次に無水酢酸 2.0 ml、無水硫酸ソーダ 1.5 g を

溶液に加え、2時間攪拌する。反応液を室温まで冷却した後水200ml中に注ぎ、強しく搅拌しながら室温で中和する。析出する結晶物を100mlの油酸エチルで3回抽出する。すべての脂肪エチル層を合わせて、これを水100mlで洗つた後エチルで乾燥する。完全溶解すると1.71gのアノ状物が得られる。40mlのイソプロピルアルコールから再結すれば融点160~162℃のⅢ-3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル-2-(1-ベンズイミダゾリル)スクシンイミドが無色結晶として得られる。

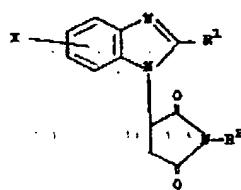
実験例4

ベンゼイミダゾールより、アーテークロルフエニルマレイン酸1.13gをジオキサン70mlに加え、1.2時間攪拌する。得られる無色溶液に無水酢酸3.0g、無水酢酸ソーダ1.5gを加え、

特開昭49-5967 (4)
2時間攪拌する。反応液を室温まで冷却し大後本水100ml中に注ぎ、強しく搅拌しながら室温で中和する。析出する結晶物を100mlの油酸エチルで3回抽出する。すべての脂肪エチル層を合わせて、これを水100mlで洗つた後エチルで乾燥する。完全溶解すると1.21gの褐色タール状物が得られるが、これはまもなく固化する。これをジオキサン100mlに溶解し、活性炭で脱色した後、約10mlにまで浓缩し、室温下に放置すれば無色結晶7.2gが得られる。

これをイソプロピルアルコール30mlに溶解し、当量のマレイン酸を加えて水冷すれば融点145~147℃の3-アーテークロルフエニル-2-(1-ベンゼイミダゾリル)スクシンイミド・マレイン酸塩ももが得られる。

以下同様にして次の化合物が製造できる。



実験例	Z	R ¹	R ²	融・沸点(℃)
5	H	H	ブチル	無色 190~192
6	H	H	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	無色・1/2水和物 153~156
7	H	H	シグロ179ml	シユク融点 193~194
8	H	H	フェニル	186~188
9	H	H	o-トリル	シユク融点 193~195
10	H	H	o-クロルフェニル	シユク融点・1/2水和物 188~188.5
11	H	H	p-メチシフェニル	188~190
12	H	H	p-メチシフェニル フェニル	シユク融点 173~174
13	H	H	p-メチシフェニル フェニル	181~181.5
14	H	H	p-ニトロフェニル	208~213
15	H	H	1-アブタル	シユク融点 165~166

実験例	Z	R ¹	R ²	融・沸点(℃)
16	H	H	ベンジル	無色 201.5~204.5
17	H	メチル	ブチル	レニク融点 131~143
18	H	H	2,6-キシリル	192~201
19	H	H	p-メチシフェニル	192~194
20	H	エチル	p-メチシフェニル	193~194.5
21	H	-CH ₂ OH	p-クロラフェニル	198~200
22	H	-CH ₂ OB	p-メチシフェニル	シユク融点 1/4水和物 170~171.5
23	S-CI	H	2,5-ジクロロフェニル	197~198
24	H	-CH ₂ CI	p-メチシフェニル	
25	H	H	p-メチシフェニル	
26	S-CI	H	2,5-ジクロロフェニル	
27	Sor(6) -SO ₂	H	p-メチシフェニル	
28	Sor(6) -OCB ₃	H	p-メチシフェニル	
29	Sor(6) -CH ₂	H	p-メチシフェニル	
30	H	H	レノバセニフェニル	

4. 請願以外の発明者

住 所 本社大分県中津市1345
氏 名 小谷万喜

特開 昭49-5967 (5)

手 続 極 正 書(直発)

昭和 47年 7月 26日

特許庁 長官 三宅 卓 夫殿

1. 事件の表示

昭和 47年特許願第 51392 号

2. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人
住 所 大阪市東区平野町8丁目85番地
名 称 吉高製薬株式会社
(672) 代表者 不破 澄



4. 代理人

住 所 大阪市東区平野町8丁目85番地
吉高製薬株式会社内
氏 名 井足士 高宮城 勝
(6680)



5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

明細書を次の通り補正する。

① 9頁1行目「...・...・スクシノミド」
の後に「1ノミソプロピルアルコール和物」を
挿入する。

② 14頁4行目実施例1のR¹の欄の「R」
を「メチル」に5行目実施例1のR¹の欄の「
R」を「メチル」に9行目実施例2のR¹の欄の
「S-C1」を「S or (6)-C1」にそれぞれ訂正
する。

③ 14頁12行目(実施例2-6)を削除する。

④ 14頁13行目の「27」を「26」に、
4行目の「28」を「27」に、15行目の「29」
を「28」に、16行目の「30」を「29」
にそれぞれ訂正する。

以 上

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.